

⑩ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 31 28 144 A 1**

⑤ Int. Cl. 3:  
**C07 F 15/00**  
A 61 K 31/28

⑳ Aktenzeichen:  
㉔ Anmeldetag:  
㉕ Offenlegungstag:

P 31 28 144.3  
16. 7. 81  
3. 2. 83

㉑ Anmelder:  
BASF AG, 6700 Ludwigshafen, DE

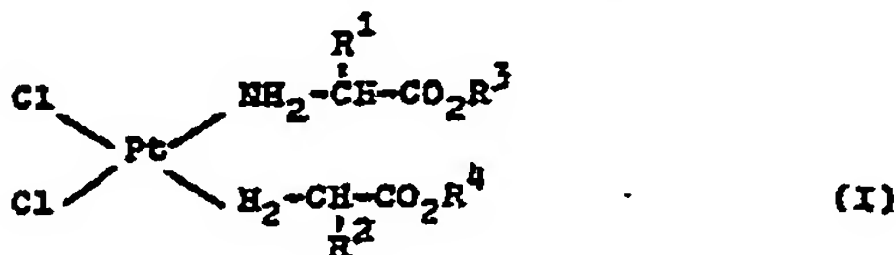
㉒ Erfinder:  
Schönenberger, Helmut, Prof. Dr., 8041 Pentling, DE;  
Bissinger, Herbert, Dipl.-Chem., 8900 Augsburg, DE; Thiel,  
Gerhard, Dipl.-Chem. Dr., 8000 München, DE; Zippel, Horst,  
6082 Mörfelden, DE; Beck, Wolfgang, Prof. Dr., 8000  
München, DE

DE 31 28 144 A 1

Behördeneigentlich

⑬ **cis-Dichloro-aminosäure-platin(II)-Komplexe**

Cis-Dichloro-aminosäure-platin(II)-Komplexe der Formel I



In der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder den Rest einer biologisch annehmbaren Aminosäure und R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander einen Alkylrest mit wenigstens 2 C-Atomen, der durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, bedeuten, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel. (31 28 144)

DE 31 28 144 A 1

15.07.81

3128144

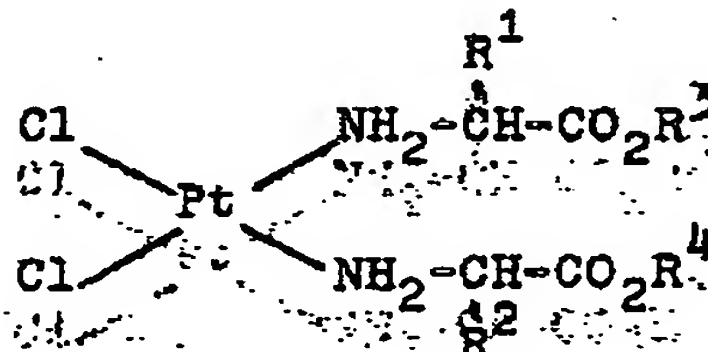
BASF Aktiengesellschaft  
BASF Aktiengesellschaft

O.Z.0050/035277  
J.2.0050

Patentansprüche

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)  
Verbindungen der Formel (I)



(I)  
(I)

in der  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder den Rest einer biologisch annehmbaren Aminosäure und  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  unabhängig voneinander einen Alkylrest mit wenigstens 2 C-Atomen bedeuten, der durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, in denen die Aminosäurereste die L-Formen natürlich vorkommender Aminosäuren sind.
3. Therapeutische Mittel, enthaltend neben üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff.
4. Therapeutische Mittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung der Formel (I) in Form einer Lösung oder Suspension in Wasser enthält.
5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

15.07.81

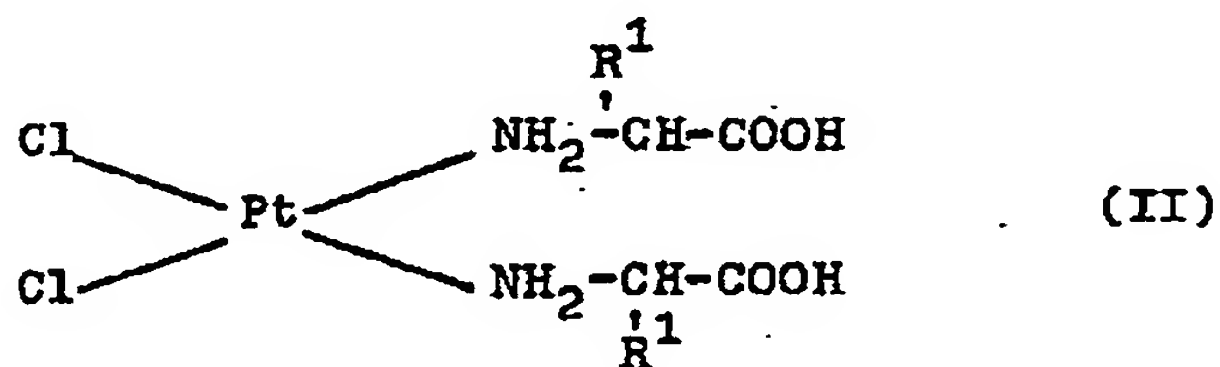
3128144

BASF Aktiengesellschaft

- 2 -

O.Z.0050/035277

einen cis-Platin-Komplex der allgemeinen Formel (II)



10 in an sich bekannter Weise verestert oder ein Salz der  
Tetrachlorplatin(II)säure unmittelbar mit einem Amino-  
säureester umgesetzt.

15

20

25

30

35

15.07.81

3128144

BASF Aktiengesellschaft

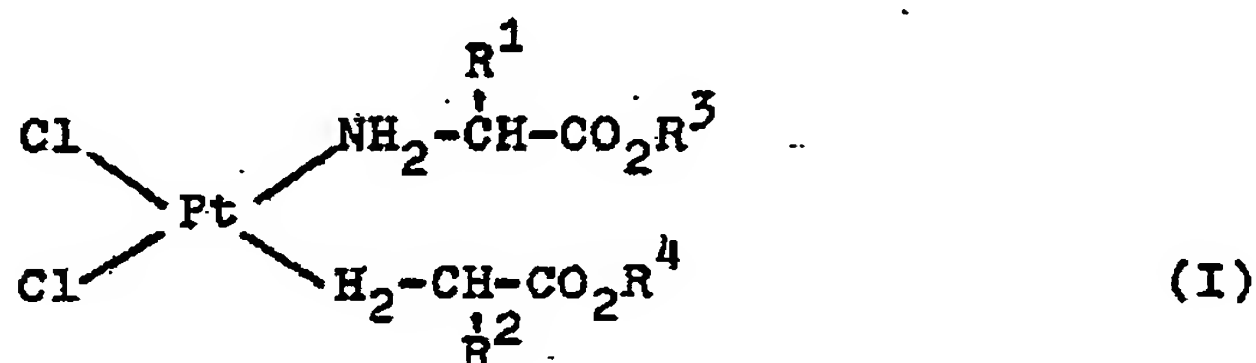
O.Z. 050/035277

-3-

# cis-Dichloro-aminosäure-platin(II)-Komplexe

Die Erfindung betrifft cis-Dichloro-aminosäure-platin(II)-Komplexe der Formel (I)

5



10

in der  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder den Rest einer biologisch annehmbaren Aminosäure und  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  unabhängig voneinander einen Alkylrest mit wenigstens 2 C-Atomen, der durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, bedeuten, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel.

15

Aus einer Veröffentlichung von B. Rosenberg et al., Nature 222, 385 (1969) ist bekannt, daß cis-Platin(II)-amin-Komplexe, z.B.

20



cytostatische Eigenschaften aufweisen. Nachteilig bei diesen Verbindungen ist, daß sie sich als sehr toxisch erwiesen haben.

25

Aus der DE-OS 26 26 559 ist ferner bekannt, daß Verbindungen des Typs

30

35

100701

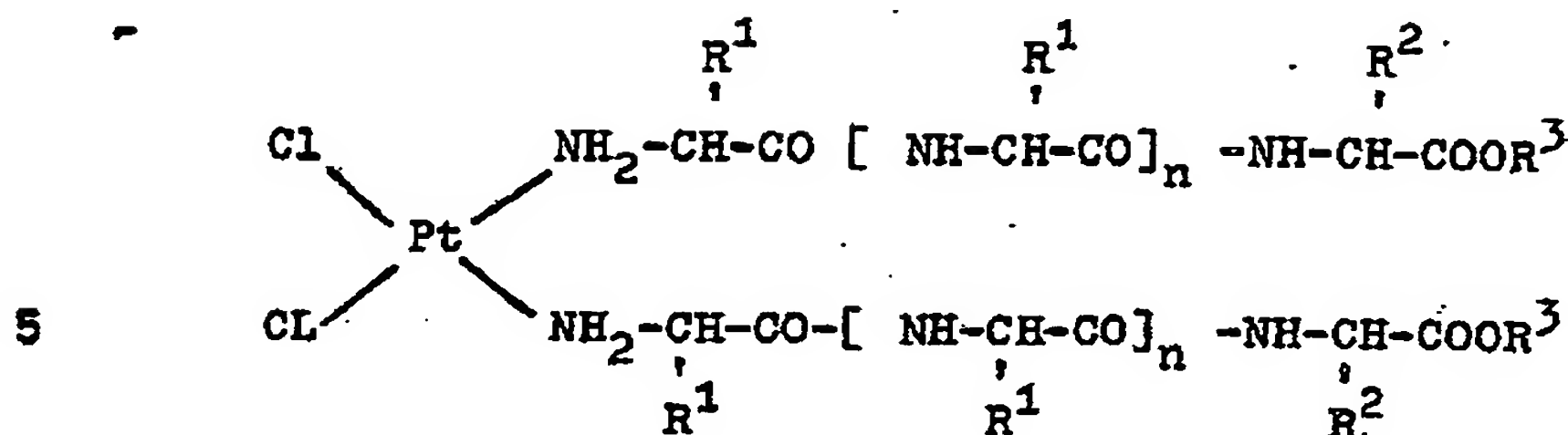
3128144

BASF Aktiengesellschaft

- 2 -

O.Z.0050/035277

- 4 -



10 d.h. Peptidester-Komplexe von Platin (II) bei erheblich geringerer Toxizität als die der einfachen Amino-komplexe eine diesen vergleichbare antitumorale Wirkung aufweisen. Die cis-Struktur scheint für die Antitumorwirkung wesentlich zu sein.

15 Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der voranstehenden Formel (I) bei geringer Toxizität eine besonders starke Hemmwirkung im Versuch hervorrufen.

20 Gemäß der oben angegebenen Formel (I) handelt es sich bei dem über das N-Atom mit dem Platin verbundenen organischen Rest um einen  $\alpha$ -Aminosäureester, insbesondere natürlicher und essentieller Aminosäuren.

25 Natürliche  $\alpha$ -Aminosäuren sind beispielsweise Glycin und die L-Formen von Alanin, Serin, Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Tyrosin, Threonin, Methionin, Lysin, Prolin, Histidin. Als Alkohole werden bevorzugt ein- oder mehrwertige Alkohole mit 2 bis 8 C-Atomen verwendet.

30 Erfindungsgemäße Verbindungen sind dementsprechend

cis-PtCl<sub>2</sub> (Gly OEthyl)<sub>2</sub>  
 cis-PtCl<sub>2</sub> (L-SerOEthyl)<sub>2</sub>  
 cis-PtCl<sub>2</sub> (L-Ala OEthyl)<sub>2</sub>  
 35 cis-PtCl<sub>2</sub> (L-Val OButyl)<sub>2</sub>

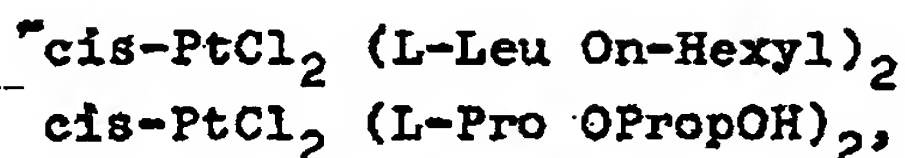
16.07.81

3128144

BASF Aktiengesellschaft

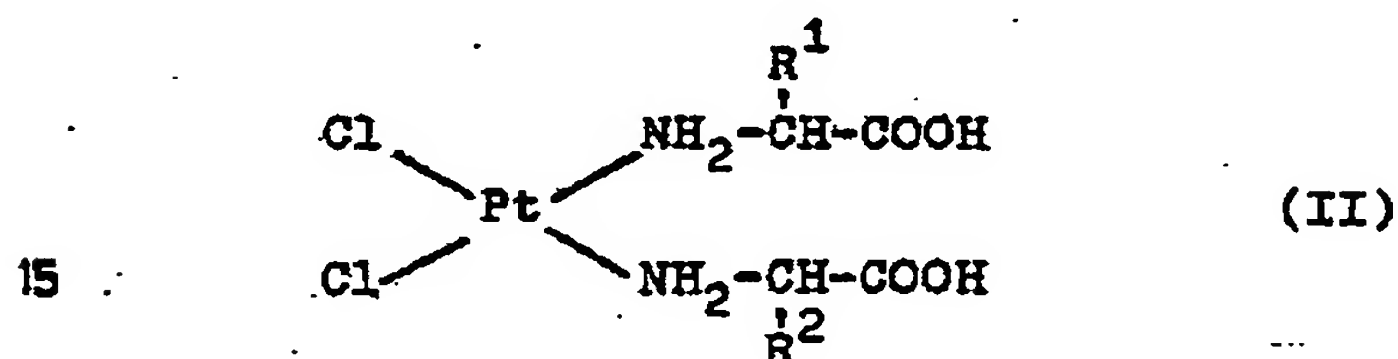
- 5 -

O.Z. 0050/035277



5 wobei die üblichen Abkürzungen für die Aminosäuren verwendet sind und PropOH den einwertigen Rest des Propylenglykols bedeutet.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können hergestellt werden, indem man entweder zunächst einen cis-Platin-Komplex der Formel (II)



20 in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen hat, in üblicher Weise herstellt und den Komplex nachträglich verestert, z.B. durch Umsetzung mit Propylenoxid oder durch unmittelbare Umsetzung von z.B. Kaliumtetrachloroplatinat (II) mit einem Aminosäureester, wie in den nachfolgenden Herstellbeispielen beschrieben.

25 Bei der üblichen Herstellweise fallen die cis-Verbindungen in sehr reiner Form in Ausbeuten von 80 bis 90 % an.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich durch wertvolle pharmakologische Eigenschaften aus. Insbesondere sei eine cytostatische, antimikrobielle, antivirale und immunsuppressive Wirkung angegeben, wobei sie verglichen mit bekannten Verbindungen weniger toxisch sind. Sie können daher als Chemotherapeutika bei der Behandlung von Krebs, von bakteriellen und viralen Infektionen sowie als  
 35 Immunsuppressiva Verwendung finden.

10.07.81

3128144

BASF Aktiengesellschaft

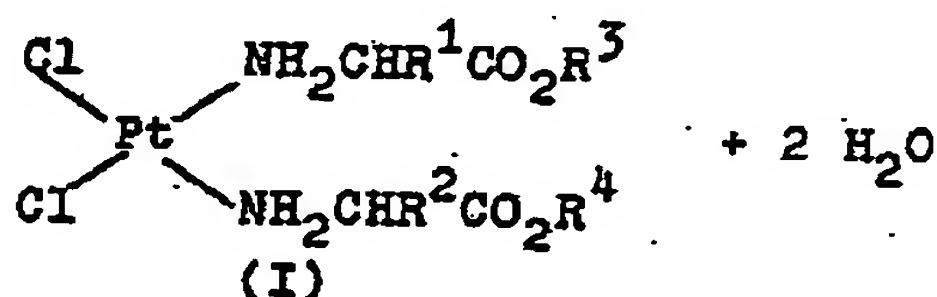
O.Z.0050/035277

- 6 -

Dementsprechend sind ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung therapeutische Mittel, enthaltend neben üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln eine Verbindung der Formel I als Wirkstoff, die je nach Zubereitung intravenös, intramuskulär, intraperitoneal, subkutan oder peroral verabreicht werden können. Auch äußerliche Applikation ist möglich.

### Herstellbeispiel

a) nach Wallin (Öfver. Akad. Stockholm 49, 21 (1894):



Man suspendiert 2,0 mmol des Chelat-Komplexes in 50 ml Alkohol und erwärmt zum Sieden. Dann leitet man langsam trockenen Chlorwasserstoff durch die Suspension, bis man eine gelbgrüne, schwach trübe Lösung erhält (etwa eine Stunde). Man erwärmt noch 30 Minuten und filtriert heiß. Beim langsamen Abkühlen des Filtrats kristallisieren gelbgrüne Nadeln aus. Diese werden auf einer Fritte gesammelt, zweimal mit 10 ml Ether gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Ausgehend vom Komplex des Alanins und Ethylalkohol erzielt man eine Ausbeute von etwa 80 %.

15.07.81

3128144

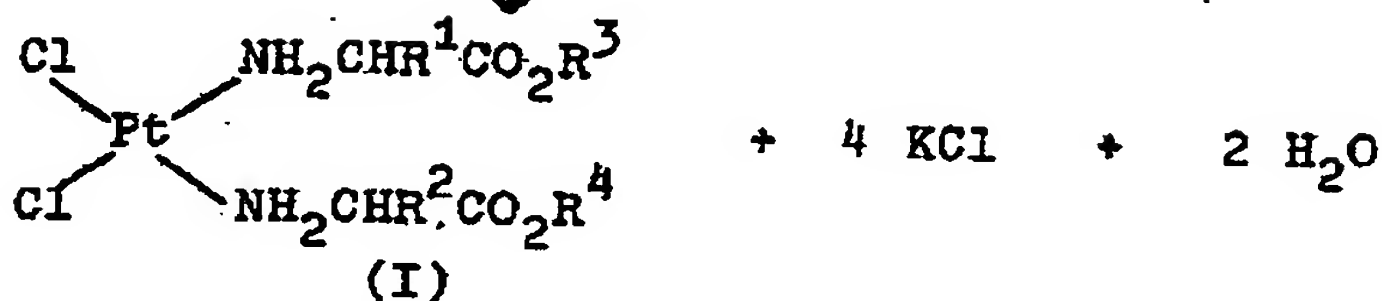
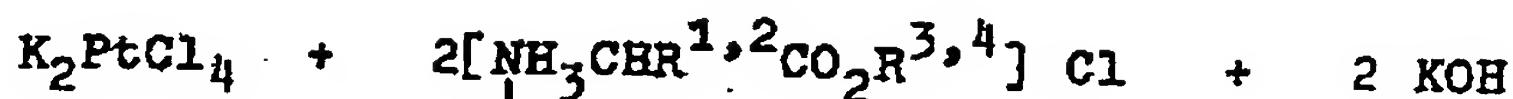
BASF Aktiengesellschaft

O.Z. 0050/035277

-5-

-7-

b) direkt:



Man löst 2,5 mmol  $K_2PtCl_4$  und 5,0 mmol des  $\alpha$ -Amino-säureester-hydrochlorids in 4 ml Wasser. Innerhalb von 2 bis 3 Stunden tropft man eine Lösung von 5,0 mmol Kaliumhydroxid in 2 ml Wasser zu. Nach eintägigem Rühren sammelt man den gelbgrünen Niederschlag auf einer Fritte, wäscht mit einigen ml Wasser und 10 ml Ether und trocknet im Vakuum. Ausbeute 50 bis 80 %.

	$R^1 = R^2$	$R^3 = R^4$
a	H	$CH_2CH_3$
b	H	$CH_2CH_2CH_2CH_3$
c	H	$C(CH_3)_3$
d	$CH_3$	$CH_2CH_3$
e	$CH_2CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_3$
f	$\begin{array}{c} H_2N \quad CO_2CH_2CH_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{Cyclopentyl} \end{array}$	

### 30 Antitumor-Test:

In vitro an der hormonunabhängigen menschlichen MDA-MB 231-Mammacarcinom -Zellkultur ( $^3H$ -Thymidin-Einbau):



11.07.81

3128144

BASF Aktiengesellschaft

- 6 -

Q.Z. 0050/035277

- 8 -

1a	$ED_{50} = 1,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$
b	$2,8 \cdot 10^{-6} \text{ M}$
c	$5,0 \cdot 10^{-6} \text{ M}$

- 5 Die Versuchsanordnung entspricht der von Lippmann, Monaco und Bolan, Cancer Res. 37, 1901 (1977) für die MCF-7 Zelllinie beschrieben.

10 Die obigen Komplexe sind deutlich aktiver als die mit der freien Carboxylgruppe  $\text{cis-PtCl}_2(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$  [vgl. P.C. Hydes und D.M. Watkins, BE-PS 875739].

15

20

25

30

35